



Dm a g e

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application of: G. SCHMIDMAIER et al.

Confirmation No.: 8071

Application No.: 09/801,752

Group Art Unit: 1615

Filed: March 9, 2001

Examiner: H. Sheikh

For: BIOLOGICALLY ACTIVE IMPLANTS

Attorney Docket No.: 8932-148

SUBMISSION OF PRIORITY DOCUMENT

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

In connection with the above-identified application, Applicants have claimed the priority, under 35 U.S.C. §119, of German Application No. 198 43 251.8, filed September 11, 1998. In support of this claim, a certified copy of said application is submitted herewith.

No fee is believed to be due in connection with this submission. Should any fee be due, however, please charge the required fee to Pennie & Edmonds LLP Deposit Account No. 16-1150.

Date December 18, 2003

For

Respectfully submitted,

Arthur M. Antonelli
For: *Brian M. Rothery*

Arthur M. Antonelli Reg. No. 51,410
Brian M. Rothery Reg. No. 35,340

PENNIE & EDMONDS LLP
1667 K Street, N.W.
Washington, DC 20006
(202) 496-4400

Enclosure

DC1: 360561.1

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 198 43 251.8

Anmeldetag: 11. September 1998

Anmelder/Inhaber: Dr. Gerhard Schmidmaier und
Dr. Michael Raschke, Berlin/DE;
Dr. Axel Stemberger, Neubiberg/DE.

Bezeichnung: Biologisch aktive Implantate

IPC: A 61 L 27/00

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 6. November 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A large, stylized handwritten signature in black ink, which is the signature of the President of the German Patent and Trademark Office.



Biologisch aktive Implantate

Beschreibung

Die Erfindung betrifft biologisch aktive Implantate, insbesondere zur Beschleunigung der Frakturheilung, Verbesserung der Implantateinheilung und Reduzierung der Adhäsion von Mikroorganismen sowie ein Verfahren zur Beschichtung dieser Implantate mit einem Trägermaterial. Die Anwendungsgebiete der Erfindung liegen in der Human- und Veterinärmedizin, insbesondere betreffen sie die Frakturheilung und Implantologie.

Die Beschichtung von Biomaterial sowie der Abbau der Schicht im Körper ist in den Patentschriften EP 395187, DE 19514104, WO 92/00110, DE 4435998, WO 96/11403, US 5573401 und WO 95/34251 beschrieben worden. Außerdem kann das Beschichtungsmaterial auch Medikamente, z.B. zur Verhinderung der Blutgerinnung, enthalten (EP 652017, DE 4435652, DE 4334272).

Die Verwendung von Polylaktid als biodegradierbares Material ist Gegenstand der Patentschriften US 5548035, WO 97/37848, US 5725491, US 5670161, US 5514380, WO 95/22318 und WO 97/10849.

Die Verabreichung von Medikamenten oder Hormonen zur Frakturheilung ist in der Patentliteratur mehrfach beschrieben worden (WO 98/19699, WO 96/05825, WO 96/38167, WO 95/24211, US 5656598, US 5614496, US 5502074, WO 97/32594 und WO 97/24369). Dabei handelt es sich allerdings um eine Verabreichung dieser Medikamente, die den gesamten Organismus mit Wirksubstanzen belastet. Über die Stimulierung der Frakturheilung durch lokal applizierte Wirksubstanzen berichten die Schriften EP 198213 und WO 91/11148.

Mehrere Studien haben gezeigt, daß IGF-I eine bedeutende Rolle bei der Behandlung von Frakturen zugeschrieben werden kann (Bail 1997, Bail 1998, Carpenter 1992, Hock 1988, Thaller 1993). Die Synthese und Sekretion von IGF-I wird sowohl direkt, als auch indirekt über das Wachstumshormon (GH) gesteuert. Die Wirkung erfolgt durch systemische Freisetzung aus der Leber (endokrine Wirkung), durch Bindung an die Zelloberfläche der produzierenden Zelle (autokrine Wirkung) oder durch Bindung an benachbarte Zellen (parakrine Wirkung) (Trippel 1993). In vitro Untersuchungen haben gezeigt, daß IGF's sowohl die Bildung von Knochenmatrix, als auch die Replikation von Zellen reguliert (Hock 1988). Mehrfach zeigten in vivo Untersuchungen, daß durch die systemische Applikation von IGF-I die Knochenheilung bei Ratten gesteigert werden kann (Thaller 1993). Wilton (1992) zeigte in einer prospektiven Studie die therapeutische Wirksamkeit von systemisch appliziertem IGF-I bei 30 Kindern mit einem angeborenen Defekt an Wachstumshormonrezeptoren (Wilton 1992).

Die systemische Applikation von IGF-I zeigt konzentrationsabhängige unerwünschte Wirkungen. Neben Elektrolytentgleisungen können Konzentrationsänderungen von Insulin und

Wachstumshormon im Serum auftreten. Beschrieben wurden des weiteren Hypoglykämie, cerebrale Krampfanfälle, Papillenödeme, Parotisschwellung, Tachykardie, Haarausfall, vermehrtes Auftreten von Infektionen des oberen Respirationstraktes u.a. (Wilton 1992).

Eine Reihe von Zellen (Chondrozyten, Osteoblasten und Osteoklasten), die direkt an der Knochenbildung und -heilung beteiligt sind, werden u.a. durch TGF- β reguliert (Beck 1993, Roberts 1990). In mehreren Studien wurde die Wirkung von TGF- β auf die Frakturheilung untersucht:

In einem Frakturmodell an Ratten wurde die Neubildung und Proliferation von Osteoblasten und eine Erhöhung der Knochenmatrixbildung und des Knochenremodelings durch systemische Applikation von TGF- β nachgewiesen (Beck 1993). Lind (1993) zeigte sowohl eine Beschleunigung der Knochenbruchheilung durch lokal appliziertes TGF- β in einem Frakturmodell an Ratten als auch eine dosisabhängige positive Wirkung von kontinuierlich über 6 Wochen lokal appliziertem TGF- β auf die Frakturheilung in einem Frakturmodell am Kaninchen. Außerdem konnte durch die lokale Applikation von TGF- β in den Knochen eine deutliche Zunahme der Knochendichte beim Kaninchen nachgewiesen werden (Nakamura 1996). Andrew u.a. (1993) konnten durch in-situ-Hybridisierung einen deutlichen Anstieg der TGF- β -mRNA in proliferierendem mesenchymalen Gewebe, Knorpel und Knochen bei der Frakturheilung nachweisen.

In vitro Versuche zeigten die dosisabhängige Wirksamkeit von einzelnen Wachstumsfaktoren sowie deren Wirkung in Kombination (Trippel 1996). An einem Rattenmodell wurde gezeigt, daß die Kombination von IGF-I und TGF- β einen größeren stimulierenden Effekt auf die Matrixfreisetzung hat als die jeweiligen Einzelsubstanzen (Pfeilschifter 1990).

Die Wirksamkeit lokal applizierter Substanzen auf die Frakturheilung wurde bereits mehrfach im Tiermodell nachgewiesen. Bei vorausgegangenen Studien wurden die Wachstumsfaktoren von extrakorporal eingebracht. Lind (1993) applizierte 1 und 10 μ g TGF- β /Tag über einen Zeitraum von 6 Wochen (Gesamtdosis 42 bzw. 420 μ g) bei Kaninchen und fand einen positiven, beschleunigenden Effekt auf die Frakturheilung. Nielson (1994) beschreibt einen dosisabhängigen Effekt von lokal appliziertem TGF- β in einem Frakturmodell an der Ratte. Bei einer lokalen Injektion von 4 ng konnte kein Effekt, bei der Injektion der untersuchten Höchstdosis (40 ng) dagegen eine signifikante Steigerung der Frakturheilung nach 40 Tagen beobachtet werden. Lind (1995) beschreibt weiter eine dosisabhängige Stimulation der Osteoblastenmigration unter dem Einfluß von TGF- β in vitro. Noda (1989) berichtet über eine dosisabhängige Steigerung der Knochenbildung bei täglicher lokaler Injektion von 50 ng, 200 ng und 1 μ g TGF- β in das Periost von neugeborenen Ratten über 12 Tage. Hock (1990) konnte eine dosisabhängige Stimulation der Knochenmatrixbildung und Zellreplikation bei 1 ng/ml, 10 ng/ml und 30 ng TGF- β /ml in vitro aufzeigen. Nielson (1987) infundierte u.a. IGF-I mit einer Pumpe und konnte einen positiven Effekt auf das Knochenwachstum bei Ratten zeigen. Isgaard

(1986) konnte ebenfalls ein verstärktes Längenwachstum von Rattentibiae durch Applikation von IGF-I in den Markraum mittels Katheter zeigen. Diese Methoden konnten zwar einen Effekt nachweisen, erscheinen jedoch für die klinische Anwendung unpraktikabel. Externe Pumpen oder Katheter bergen die Gefahr einer Infektion und machen evtl. Folgeeingriffe notwendig.

Die entwickelte Beschichtung ermöglicht durch das einmalige Aufbringen von Faktoren auf einem Träger eine kontinuierliche Freisetzung in einer hohen Wirkstoffkonzentration direkt am Frakturspalt. Dieser muß nicht eröffnet werden, um die Wirksubstanzen an die Fraktur zu bringen. Es sind keine zusätzlichen Katheter oder Trägersubstanzen notwendig. Unerwünschte systemische Wirkungen sind bei gleichzeitiger Steigerung der lokalen Effekte nicht zu erwarten.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, biologisch aktive Implantate zur Verfügung zu stellen, die zur Beschleunigung der Frakturheilung geeignet sind und ein Verfahren zur Herstellung dieser Implantate zu entwickeln:

Die Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß zur Implantation geeignete Materialien mit Trägerstoffen beschichtet werden. Die erfindungsgemäß verwendeten Trägermaterialien sind im Körper vollständig biologisch abbaubar; sie selbst sind nicht toxisch und damit in vielen Bereichen der Medizin einsetzbar. Gleichzeitig lassen sich mit dem Abbau des Trägermaterials im lebenden Körper Wirkstoffe in einer lokal hohen Konzentration freisetzen. Erfindungsgemäß wird als Trägermaterial für die Beschichtung synthetisches Polylaktid, speziell Poly-D,L-Laktid R203, eingesetzt. Dabei wird das Polylaktid in einem organischen Lösungsmittel gelöst. In diese Lösung werden erfindungsgemäß Wirksubstanzen in unterschiedlicher Konzentration eingebracht. Durch Eintauchen des zu beschichtenden Biomaterials in die Beschichtungslösung und anschließendes Abdampfen des Lösungsmittels erhält man eine gleichmäßige "zuckergußartige" Beschichtung.

Nach Einbringen des beschichteten Materials in den lebenden Körper werden die Substanzen langsam aus der Beschichtung freigesetzt und können lokal ihre Wirkung entfalten. Die Substanzen verlieren durch die Beschichtung ihre Wirksamkeit nicht (Schmidmaier).

Es hat sich überraschenderweise gezeigt, daß die entwickelte Beschichtung durch das einmalige Aufbringen von Faktoren auf einem Träger eine kontinuierliche Freisetzung in einer hohen Wirkstoffkonzentration direkt am Frakturspalt ermöglicht. Dieser muß nicht eröffnet werden, um die Wirksubstanzen an die Fraktur zu bringen. Es sind keine zusätzlichen Katheter oder Trägersubstanzen notwendig. Unerwünschte systemische Wirkungen sind bei gleichzeitiger Steigerung der lokalen Effekte nicht zu erwarten.

Damit besteht die Möglichkeit, Wirksubstanzen direkt an den gewünschten Ort des Geschehens (z.B. eine Fraktur) in einer lokal hohen Konzentration zu bringen, ohne den gesamten Organismus durch eine systemische Verabreichung zu belasten. Das Nebenwirkungsrisiko

7
kann dadurch deutlich verringert werden. Das Trägermaterial wird dabei vom Organismus im Citrat-Zyklus vollständig über einen Zeitraum von mindestens 90 Tagen abgebaut (Schmidmaier).

Allein durch die erfindungsgemäße Beschichtung mit dem Trägermaterial Poly-D,L-Laktid R203 sind bereits ohne Einarbeiten von Wirksubstanzen günstige Eigenschaften festzustellen:

- Die Thrombogenität (Neigung, die Blutgerinnung zu aktivieren) von Coronar-Stents wird allein durch die Beschichtung mit dem Polymer signifikant reduziert. Durch Einarbeiten von Wirksubstanzen wie Hirudin und Iloprost wird eine weitere Verbesserung erzielt.
- Durch die Beschichtung von intramedullären Kraftträgern mit Poly-D,L-laktid kann bereits eine signifikante Erhöhung der biomechanischen Festigkeit bei der Frakturheilung im Tierversuch gezeigt werden. Durch Einarbeiten von Wachstumsfaktoren wird dieser Effekt signifikant gesteigert (siehe Ausführungsbeispiele).

Es konnte überraschenderweise weiter gezeigt werden, daß die lokale Infektrate durch Reduzierung der Adhäsion von Mikroorganismen an die erfindungsgemäß beschichtete Implantatoberfläche signifikant reduziert wird. Daraus ergibt sich die Möglichkeit, die Infektneigung zu vermindern. Es ist weiterhin möglich, Antibiotika wirksam in die Beschichtung einzuarbeiten.

Außerdem ist es möglich, Wachstumsfaktoren wie Insulin-like-growth-factor I (IGF-I), Transforming-growth-factor-beta (TGF- β) oder bone-morphogenic-proteins (BMPs) in die Beschichtung aufzunehmen. Aus der Literatur ist bekannt (Nielson 1997, Isgaard 1986), daß Wachstumsfaktoren, lokal appliziert, die Frakturheilung günstig beeinflussen können. Es wurde ebenfalls gezeigt, daß eine Kombination aus IGF-I und TGF- β wirksamer ist als die Einzelsubstanzen (Pfeilschifter 1990, Trippel 1996).

Durch die Erfindung werden biologisch aktive Implantate zur Verfügung gestellt, die in vielen Bereichen der Medizin einsetzbar sind. Das Beschichtungsmaterial selbst ist nicht toxisch und wird vollständig vom Organismus abgebaut.

Das Wesen der Erfindung besteht in einer Kombination bekannter und neuer Elemente, die in ihrer Gesamtheit einen synergistischen Effekt ergeben. Dieser besteht darin, daß Biomaterialien durch ein neu entwickeltes Beschichtungsverfahren mit einem Polylaktid in Kombination mit zusätzlichen Wirkstoffen beschichtet werden. Dadurch können diese sowohl vor äußeren Einflüssen geschützt werden, als auch in die Beschichtung eingearbeitete Wirksubstanzen lokal einzeln oder in Kombination wirksam freisetzen, um dort einen Effekt zu erzielen. Darauf hinaus hat die erfindungsgemäße Beschichtung ohne eingearbeitete Wirksubstanzen bereits positive Effekte. Die Thrombogenität von Biomaterialien wird signifikant reduziert und die Frakturheilung positiv beeinflußt und das Einheilen von Implantaten beschleunigt. Die Beschichtung mit der erfindungsgemäßen Beschichtung verringert die Adhäsion von

8
Mikroorganismen und kann dadurch die Infektquote bei der Frakturbehandlung oder der Implantologie reduzieren.

Durch die Beschichtungstechnologie lassen sich viele Biomaterialien, wie Knochenimplantate, Coronar-Stents, Gefäßprothesen, Zahnprothesen, Carbonfaserelektroden für Herzschrittmacher u.a. beschichten. Die Einarbeitung unterschiedlicher Wirksubstanzen hat zur Folge, daß vor Ort hohe Wirkstoffspiegel erreicht werden. Durch eine Konzentrationsänderung der Beschichtungslösung lassen sich die Elastizität des Trägers, die Beschichtungsdicke und die Freisetzungskaracteristika der Wirksubstanzen beeinflussen.

Die Erfindung soll anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert werden, ohne auf diese Beispiele beschränkt zu sein.

Ausführungsbeispiele

1.1 : Beschichtbarkeit von Biomaterialien

Je 20 Drähte (1,6mm Durchmesser und 3,5cm Länge) aus Titan und aus Stahl werden mit Polylaktid beschichtet und die totale Beschichtungsmasse (TBM) ermittelt. Hierzu wurden die Drähte vor und nach der Beschichtung mit einer Präzisionswaage gewogen. In einem zweiten Ansatz wurde ein Farbstoff (Methylviolett) in einer Konzentration von 1% der TBM in die Beschichtung eingearbeitet und die TBM durch photometrische Messung der nach dem Beschichtungsvorgang in Chloroform vollständig abgelösten Beschichtung bestimmt.

Die Ergebnisse zeigen, daß sich bei gleichem Beschichtungsverfahren auf Titanimplantate signifikant ($p<0,05$) mehr Beschichtungsmasse auftragen läßt als auf Stahlimplantate.

1.2 : Stabilität der Beschichtung

Um die Stabilität der Beschichtung in Abhängigkeit von dem Biomaterial zu ermitteln, wurden jeweils 20 Drähte aus Titan und Stahl gewogen und anschließend mit Polylaktid und Methylviolett (1% der TBM) beschichtet. Diese wurden in die Tibiae von Ratten implantiert. Nach der Explantation wurde der Abrieb der Beschichtung durch Gewichtsreduktion und photometrische Messungen ermittelt. Hierbei zeigte sich ein maximaler Abrieb von 2,9% von Titan- und von 4,6% von Stahlimplantaten.

Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten bei keinem der untersuchten Implantate einen Abrieb der Beschichtung bis auf die Metallocberfläche. Die Schichtdicke beträgt zwischen 10 und 20 μm .

Versuche mit beschichteten Aluminiumstreifen ergaben, daß die Beschichtung mit Polylaktid eine mit Dehnungsmessstreifen erfaßte Dehnung von mindestens 16% unbeschadet übersteht.

1.3 : Sterilität der Beschichtung:

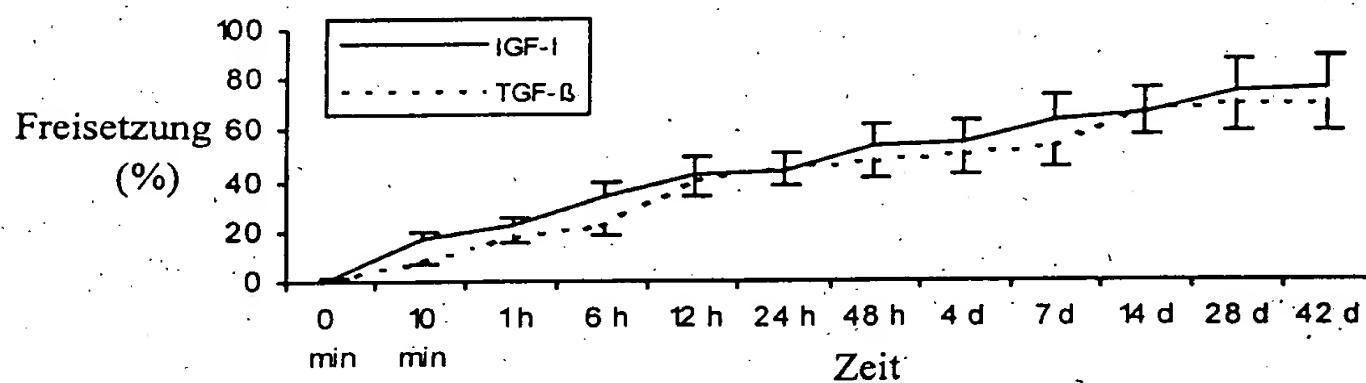
Um die Sterilität des Beschichtungsverfahrens und die Adhäsion von Mikroorganismen an die Oberfläche beschichteter Biomaterialien zu untersuchen, wurden mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt. Diese zeigten, daß die Beschichtung unter sterilen Bedingungen durchgeführt werden kann. Weiter konnte gezeigt werden, daß durch die Beschichtung von Biomaterialien die Adhäsion von Mikroorganismen gegenüber unbeschichteten Materialien signifikant reduziert wird.

1.4 : Freisetzungscharakteristika der eingearbeiteten Wirksubstanzen:

Elutionsversuche von beschichteten Implantaten ergaben eine initiale Freisetzung von Wachstumsfaktoren aus der Beschichtung von 48% bis 54% in den ersten 48 Stunden. Die weitere Freisetzung erfolgt kontinuierlich, bis nach 6 Wochen insgesamt zwischen 71% und 78% der eingearbeiteten Wachstumsfaktoren freigesetzt werden.

Degradationsversuche des Polylaktids ergaben einen Abbau von 10% der ursprünglichen Beschichtungsmasse nach 9 Wochen.

Figure 1: Freisetzung (%) aus der Beschichtung



Beispiel 2: In vivo Versuch - Biologisch aktive Knochenimplantate

2.1. Versuchsaufbau und Durchführung

In einem Tierexperiment wurden 60 Tiere (5 Monate alte weibliche Sprague Dawley Ratten) untersucht (Tierversuchsgenehmigung Nr. 0014/98, Landesamt für Arbeitsschutz, Gesundheitsschutz und technische Sicherheit Berlin).

Alle Versuchstiere erhielten eine standardisierte Fraktur der rechten Tibia. Nach Reposition wurde in die Tibia unterschiedlich beschichtete Titandrähte (1,0 mm Durchmesser) als intramedullärer Kraftträger implantiert. Exemplarisch wurden an 3 Ratten 6 Stunden nach Traumatisierung der Tibia der periostale, intramuskuläre (M. tibialis anterior) und subfasciale

Druck mit einer Microsensor-Sonde (Leihgabe der Fa. CODMANN®) gemessen, um ein mögliches Kompartiment zu erfassen.

Postoperativ wurden bis zum 42. Tag je nach Gruppenzugehörigkeit (siehe unten) täglich 2mg/kg ratten-spezifisches rekombinantes Wachstumshormon (r-rGH) bzw. Placebo subcutan injiziert. Zu den Zeitpunkten 0d, 4d, 7d, 14d, 21d, 28d, 35d und 42d wurden unter Inhalationsnarkose Röntgenaufnahmen in 2 Ebenen durchgeführt, jeweils 1,25 ml Blut retrobulbär entnommen (bei -80°C tiefgefroren), das Gewicht und die Körpertemperatur bestimmt. Am Tag 42 wurden die frakturierten und die unfrakturierten Tibiae unter Erhalt des Periost freipräpariert und anschließend biomechanisch getestet (torsionales Drehmoment - torsionale Steifigkeit).

2.2. Gruppenaufteilung

Gruppe I: Fraktur der rechten Tibia – Implantat unbeschichtet –
Systemische Applikation von Placebo (Kontrollgruppe I)

Gruppe II: Fraktur der rechten Tibia – Implantat beschichtet mit Poly-D,L-laktid –
Systemische Applikation von Placebo (Kontrollgruppe II)

Gruppe III: Fraktur der rechten Tibia – Implantat beschichtet mit Poly-D,L-laktid –
Systemische Applikation von (r-rGH)

Gruppe IV: Fraktur der rechten Tibia – Implantat beschichtet mit Poly-D,L-laktid und
Wachstumsfaktoren IGF-I (5%) und TGF- β (1%)
Systemische Applikation von Placebo

Gruppe V: Fraktur der rechten Tibia – Implantat beschichtet mit Poly-D,L-laktid und
Wachstumsfaktoren IGF-I (5%) und TGF- β (1%)
Systemische Applikation von (r-rGH)

3. Ergebnisse:

3.1. Fraktursetzung

Das Frakturmodell erwies sich als gut geeignet, eine standardisierte Querfraktur der rechten Tibia ohne großen Weichteilschaden zu erzeugen. Bei 2 von 60 war eine Trümmerfraktur und eine Spiralfraktur der Tibia zu verzeichnen, die zur vorzeitigen Beendigung führten. Ein Tier verstarb bei einer Nachuntersuchung in Narkose (32. Tag). Die intramuskuläre Druckmessung

11
ergab bei keinem der untersuchten Tiere (n=3) ein Kompartiment. Der periostale Druck lag im Mittel bei 1,7 mm Hg, der intramuskuläre Druck bei 12,2 mm Hg und der subfasciale Druck bei 4,7 mm Hg.

3.2. Gewicht und Temperatur

Bei den systemisch mit (r-rGH) behandelten Tieren (Gruppe III und V) kam es im Vergleich zu den Placebo verabreichten Tieren (Gruppe I, II und IV) zu keinem Anstieg der Körpertemperatur im Verlauf, jedoch zu einer signifikanten Erhöhung des Körpergewichtes um 13% ($p<0,05$). Signifikante Unterschiede in den Gruppen I, II und IV (Placebo) bzw. III und V (GH) waren nicht zu verzeichnen.

3.3. Biomechanische Testung

Die vorliegenden Daten wurden nach absoluten Werten (torsionales Drehmoment) und prozentual (torsionale Steifigkeit) im Vergleich zur nicht frakturierten Gegenseite erfaßt.

Die Ergebnisse (Fig. 1) verdeutlichen eine signifikante ($p<0,05$) Zunahme des maximalen Drehmomentes der Gruppe III und der Gruppen IV und V gegenüber den Kontrollgruppen (Gruppe I und II). Die lokale Applikation von Wachstumsfaktoren (Gruppe IV) scheint hierbei nicht nur deutlich das maximale Drehmoment gegenüber den Kontrollgruppen zu erhöhen, es werden im Mittel auch höhere Ergebnisse gegenüber der systemischen Applikation von r-rGH beobachtet (nicht signifikant). Eine weitere Steigerung des maximalen Drehmoments durch gleichzeitige Gabe von r-rGH und lokale Applikation von IGF-I und TGF- β kann nicht beobachtet werden. Des weiteren konnte eine signifikante Steigerung des maximalen Drehmoments der mit Poly-D,L-laktid behandelten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe I festgestellt werden.

Bei der torsionalen Steifigkeit im Vergleich zur kontralateralen Tibia zeigt sich ein vergleichbares Bild. Auch hier zeigen die Gruppen mit der lokalen Applikation von Wachstumsfaktoren die günstigsten Ergebnisse.

3.4. Festigkeit der intramedullären Kraftträger

Die standardisierte Explantation der Titandrähte aus den Tibiae mit einem Kraftaufnehmer ergab eine signifikant höher aufzubringende Kraft bei der Explantation der mit IGF-I und TGF- β beschichteten Drähte gegenüber der Kontrollgruppe.

Literatur

Andrew, J., J. Hoyland, S. Andrew, A. Freemont, and D. Marsh. 1993. Demonstration of TGF-beta1 mRNA by in situ hybridization in normal human fracture healing. *Calcif Tissu Int* 52:74-78.

Bail, H., M. Raschke, A. Weiler, M. Dahne, C. Skjaerbeck, und N. Haas. 1997. Applikation von rekombinantem Wachstumshormon bei der Distraktionsosteogenese erhöht die Osteoblastenaktivität. *Hefte z. d. Unfallchirurg* 268:830-831.

Bail, H., M. Raschke, H. Windhagen, S. Kolbeck, A. Weiler, K. Raun, I. Roenne, and N. Haas. 1997. Species specific growth hormone accelerates bone regenerate healing in distraction osteogenesis. 2nd Consensus Meeting European Tissue Repair Society, Freiburg 1997.

Bail, H., M. Raschke, J. Steege, S. Kolbeck, A. Weiler and N. Haas. 1998. Recombinant growth hormone increases hard callus formation in distraction osteogenesis. 44th Annual Meeting, Orthop. Res. Soc., New Orleans.

Bail, H., M. Raschke, S. Kolbeck, A. Weiler, P. Haahr, und N. Haas. 1998. Rekombinantes Wachstumshormon beschleunigt die Kallusreifung bei der Distraktionsosteogenese. *Langenbecks Arch Chir* in print.

Bail, H., S. Kolbeck, A. Weiler, G. Schmidmaier, and M. Raschke. 1998. Histomorphometrical evidence for the bone anabolic effect of species specific growth hormone in distraction osteogenesis. *Int Soc Fracture Repair* submitted 3/98.

Beck, L., E. Amento, Y. Xu, L. Deguzman, W. Lee, T. Nguyen, and N. Gillet. 1993. TGF-beta1 induces bone closure of skull defects - Temporal dynamics of bone formation in defects exposed to rhTGF-beta1. *J Bone and Min Res* 8:753-761.

Carpenter, J., J. Hipp, T. Gerhart, C. Rudmann, W. Hayes, and S. Trippel. 1992. Failure of growth hormone to alter the biomechanics of fracture-healing in a rabbit model. *J Bone Joint Surg* 74A:359-367.

Einhorn, T. 1995 Current Concepts Review – Enhancement of fracture-healing. 1995. *J Bone Joint Surg* 77A:940-956

Herrmann, R., Schmidmaier, G.; Alt, E., Resch, A. Märkel, B.; Pasquantonio, J., Hähnel, I., Stemberger, A., Schömig, A. 1997 Comparison of thrombogenicity of steel and gold-surface

coronary stents with a biodegradable, drug releasing coating in a human stasis model. European Heart Journal 18: 152, 988

Herrmann, R., Schmidmaier, G., Resch, A. Märkl, B., Pasquantonio, J., Hähnel, I., Stemberger, A. 1997 Comparison of the thrombogenicity of stell and gold-surface coronary stents with a biodegradable, drug releasing coating in a human stasis model. Circulation 96: 4048

Herrmann, R., Schmidmaier, G., Märkl, B., Resch, A., Hähnel, I., Stemberger, A., Alt, E. Antithrombogenic coating of stents unsing a biodegradable drug delivery tehcnology. Thrombosis and Haemostasis submitted 7/98

Hock, J., Canalis, E., Centrella, M. 1990. Transforming growth factor- β stimulates bone matrix apposition and bone cell replication in cultured fetal rat calvariae. Endocrinology 126:421-426

Hock, J., M. Centrella, and E. Canalis. 1988. Insuline like growth factor I has independent effects on bone matrix formation and cell replication. Endocrinology 122:254-260.

Isgaard, J., A. Nilsson, A. Lindahl, J. Jansson, and O. Isaksson. 1986. Effects of lokal administration of GH and longitudinal bone growth in rats. Am J Physiol 250:367-372.

Lind, M., B. Schumacker, K. Soballe, J. Keller, F. Melsen, and C. Bünger. 1993. Transforming growth factor-beta enhances fracture healing in rabbit tibiae. Acta Orthop Scand 64:553-556.

Lind, M., Deleuran, B., Thestrup-Pedersen, K., Soballi, K., Eriksen, E., Bünger, C. 1995. Chemotaxis of human osteoblasts. APMIS 103:140-146

Nakamura, K., T. Kurokawa, Kato T, H. Okazaki, K. Mamada, K. Hanada, Y. Hiyama, Aoyama, I, T. Nakamura, and M. Tamura. 1996. Local application of basic fibroblast growth factor into the bone increases bone mass at the applied site in rabbits. Arch of Orhtop and Trauma Surg 115:344-346.

Nielsen, H., Andreassen, T., Ledet, T., Oxlund, H. 1994. Local injection of TGF- β increases the strength of tibial fractures in the rat. Acto Orthop Scand 65:37-41

Nilsson, H., J. Isgaard, A. Lindahl, L. Peterson, and O. Isaksson. 1987. Effects of unilateral arterial infusion of GH and IGF-I on tibial longitudinal bone growth in hypophysectomized rats. *Calif Tissue Int* 40:91-96.

Node, M., Camilliere, J. 1989. In vivo stimulation of bone formation by transforming growth factor- β . *Endocrinology* 124:2991-2994

Pfeilschifter, J., M. Oechsner, A. Naumann, R. Gronwald, H. Minne, and R. Ziegler. 1990. Stimulation of bone matrix apposition in vitro by local growth factors: a comparison between Insulin-like growth factor I, platelet-derived growth factor and transforming growth factor beta. *Endocrinology* 127:69-75.

Roberts, A., M. Sporn, and M. Bolander. 1990. Transforming growth factor-beta and the initiation of chondrogenesis in the rat femur. *J Cell Biol* 110:2195-2207.

Schmidmaier, G., Stemberger, A., Alt, E., Gawaz, M., Neumann, F.J., Schömig, A. 1997 A new biodegradable polylactic acid coronary stent-coating, releasing PEG-Hirudin and a prostacycline analog, reduces both platelet activation and plasmatic coagulation. *J Am Coll Cardiol* 19: 354A, 771-5

Schmidmaier, G., Stemberger, A., Alt, E., Gawaz, M., Schömig, A. 1997 Time release characteristics of a biodegradable stent coating with polylactic acid releasing PEG-hirudin and PGI2-analog. *J Am Coll Cardiol* 19: 94A, 927-3

Schmidmaier, G., Stemberger, A., Alt, E., Gawatz, M., Schömig, A. 1997 Neue Polylactid-Beschichtung für Koronarstents, die PEG-Hirudin und ein Prostacyclinanalog freisetzt, um die Aktivierung von Thrombozyten und der plasmatischen Gerinnung zu hemmen. *Z Kardiol* 86:51, 304

Schmidmaier, G., Stemberger, A., Alt, E., Gawatz, M., Schömig, A. 1997 Non linear time release characteristics of a biodegradable polylactic acid stent coating releasing PEG-hirudin and a PGI2 analog. *European Heart Journal* 18:571, 3316

Thaller, S., J. Hoyt, H. Tesluk, and R. Holmes. 1993. The effect of insulin-like growth factor-1 on calvarial sutures in a Sprague-Dawley rat. *J Craniofac Surg* 4:35-39.

Trippel, S., R. Coutts, T. Einhorn, R. Mundy, and R. Rosenfeldk. 1996. Growth factors as therapeutic agents. *J Bone Joint Surg* 78A:1272-1286.

Trippel, S., R. Coutts, T. Einhorn, R. Mundy, and R. Rosenfeldk. 1996. Growth factors as therapeutic agents. *J Bone Joint Surg* 78A:1272-1286.

Wilton, P. 1992. Treatment with recombinant human Insulin-like growth factor I of children with growth hormone receptor deficiency. *Acta Paediatr Suppl* 383:137-142.

16 Patentansprüche

1. Biologisch aktive Implantate, bestehend aus Materialien, die mit Polylaktid beschichtet sind, dadurch gekennzeichnet, daß sie in der Frakturheilung eingesetzt werden.
2. Biologisch aktive Implantate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Beschichtungsmaterial aus Poly-D,L-Laktid besteht.
3. Biologisch aktive Implantate nach Anspruch 1 und 2 dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich Wirksubstanzen enthalten.
4. Biologisch aktive Implantate nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirksubstanzen Blutgerinnungshemmer, Antibiotika oder Wachstumsfaktoren enthalten.
5. Biologisch aktive Implantate nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wachstumsfaktoren IGF-I, TGF- β , BMPs oder eine Kombination von diesen enthalten.
6. Verfahren zur Herstellung der biologisch aktiven Implantate nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Beschichtungsmaterial in einem organischen Lösungsmittel gelöst wird und die Beschichtung der Transplantationsmaterialien durch Eintauchen in die Lösung und Abdampfen des Lösungsmittels erfolgt.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Beschichtungsmaterial Poly-D,L-Laktid eingesetzt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzliche Wirksubstanzen, wie Wachstumsfaktoren, Blutgerinnungshemmer oder Antibiotika eingesetzt werden.
9. Verfahren nach Anspruch 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß Wachstumsfaktoren wie IGF-I, TGF- β , BMPs und Wachstumshormon oder eine Kombination dieser verwendet werden.
10. Verwendung von biologisch aktiven Implantaten zur Beschleunigung der Frakturheilung, Verbesserung der Implantateinheilung und Reduktion der Adhäsion von Mikroorganismen.

11. Verwendung von biologisch aktiven Implantaten zur lokalen Verabreichung von
Wirksubstanzen.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft biologisch aktive Implantate zur Beschleunigung der Frakturheilung, Verbesserung der Implantateinheilung und Reduzierung der Adhäsion von Mikroorganismen sowie ein Verfahren zur Beschichtung dieser Implantate mit Polylaktid. Die erfindungsgemäß verwendeten Trägermaterialien sind im Körper vollständig biologisch abbaubar; sie selbst sind nicht toxisch und damit in vielen Bereichen der Medizin einsetzbar. Gleichzeitig lassen sich mit dem Abbau des Trägermaterials im lebenden Körper Wirkstoffe in einer lokal hohen Konzentration freisetzen.

Fig. 2

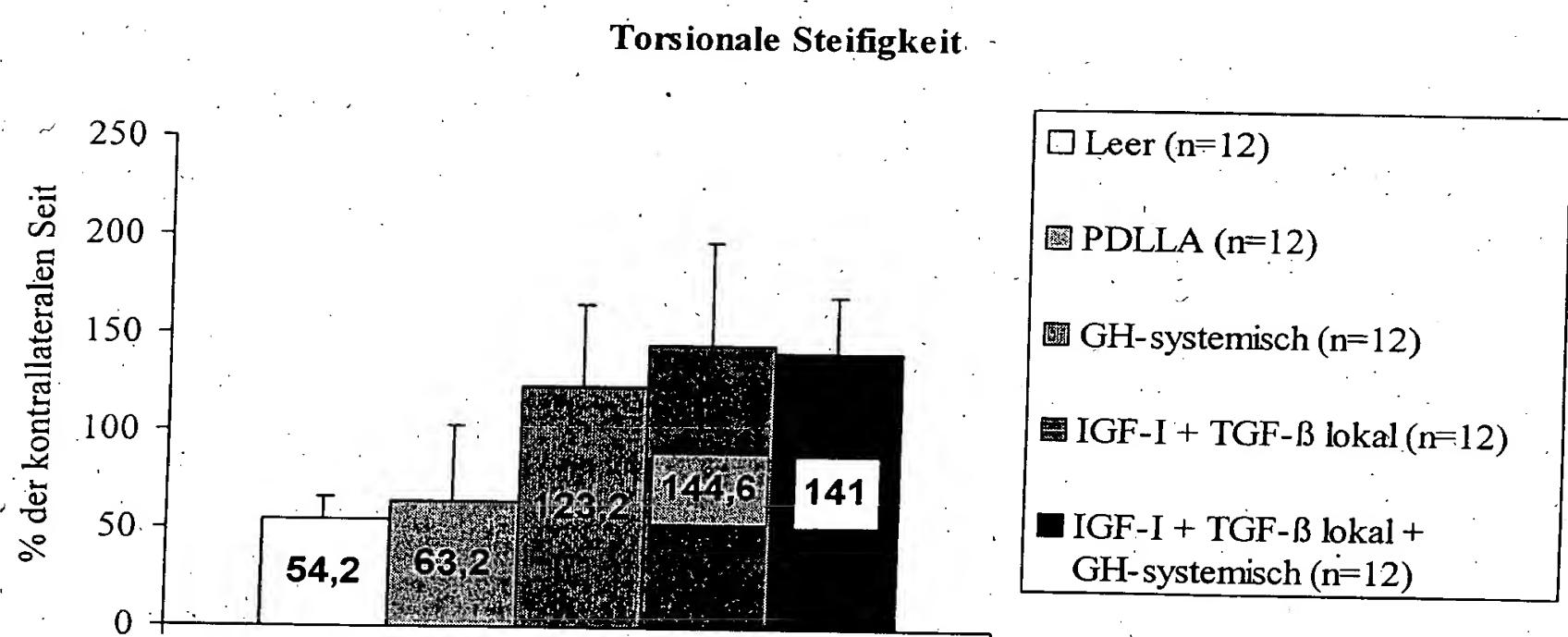
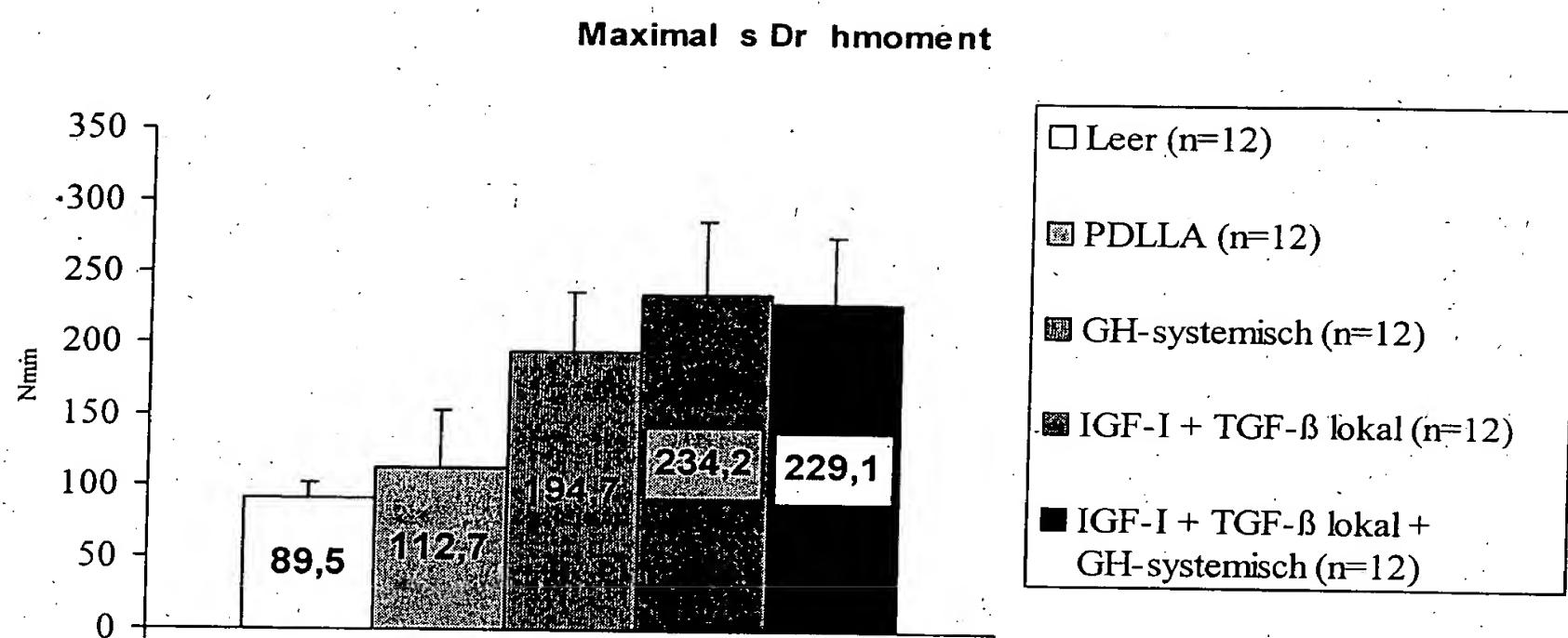


Fig. 3